

⑪ 公開特許公報 (A) 昭64-19063

⑤Int.Cl.
C 07 D 207/08
A 61 K 31/40
31/42

識別記号
AAM

府内整理番号
7242-4C

⑩公開 昭和64年(1989)1月23日

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全25頁)

⑪発明の名称 新規複素環式化合物およびその用途

⑫特 願 昭62-174408

⑫出 願 昭62(1987)7月13日

⑬発明者 秋元 功司 群馬県前橋市総社町1-2-2 賽馬株式会社医薬開発研究所内

⑬発明者 横原 和征 群馬県前橋市総社町1-2-2 賽馬株式会社医薬開発研究所内

⑬発明者 宗塚 雄二 群馬県前橋市総社町1-2-2 賽馬株式会社医薬開発研究所内

⑬発明者 加藤 慎一郎 群馬県前橋市総社町1-2-2 賽馬株式会社医薬開発研究所内

⑭出願人 賽馬株式会社 東京都渋谷区神宮前6丁目26番1号

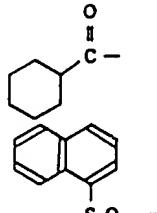
⑮代理人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

最終頁に続く

明細書

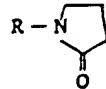
1. 発明の名称

新規複素環式化合物およびその用途



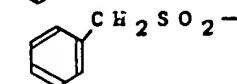
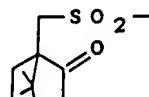
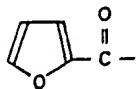
2. 特許請求の範囲

1. 下記の式 (I) ~ (IV) で示される化合物からなる群から選ばれた複素環式化合物。

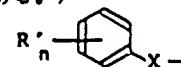
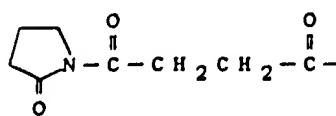


(I)

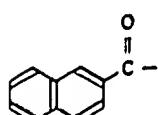
(ここで、Rは下記のいずれかである。



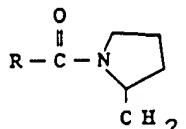
(ここで、R'はフェニル基または低級アルキル基である。)



(ここで、Xは-SO3-または-CO-であり、R'はハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ基、フェニル基、またはアミド基であり、nは1、2

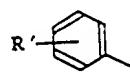
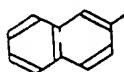


または5である。ただし、nが2以上の場合はR'が同一であり、R'がハロゲン原子のときはnは1ではない。また、Xが-CO-のときはR'が4-N0₂ではなく、Xが-SO₂-のときは、R'が2, 5-(C1)₂、4-Meまたは3-N0₂であることはない。)

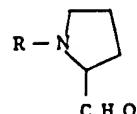


(II)

(ここで、Rは下記のいずれかである。

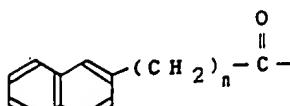


(ここでR'はアシル基またはアルコキシ基である。ただし、Rがアルコキシ基のときは、2-OMeであることはない。)

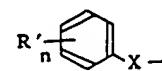
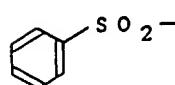
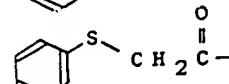
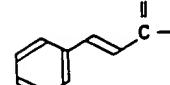
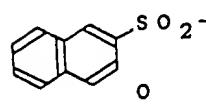


(III)

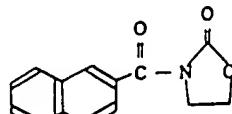
[ここで、Rは下記のいずれかである。



(ここで、nは0または1である。)

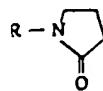


(ここで、Xは-SO₂-または-CO-であり、R'はハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、またはアシル基であり、nは1、2または3である。ただし、Xが-CO-のときはニトロ基がつくことはない。)



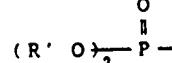
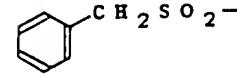
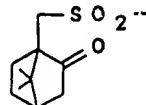
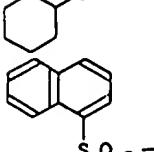
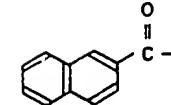
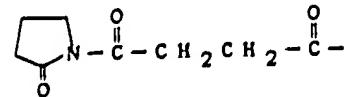
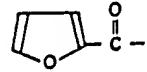
(IV)

2. 下記の式(I)～(IV)で示される化合物からなる群から選ばれた複素環式化合物を有効成分として含む抗健忘薬。

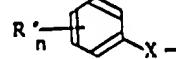


(I)

(ここで、Rは下記のいずれかである。



(ここで、R'はフェニル基または低級アルキル基である。)

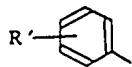
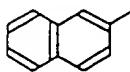


特開昭64-19063 (3)

(ここで、Xは $-SO_2-$ または $-CO-$ であり、R'はハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ基、フェニル基、またはアミド基であり、nは1、2または5である。ただし、nが2以上の場合はR'が同一であり、R'がハロゲン原子のときはnは1ではない。また、Xが $-CO-$ のときはR'が $4 \cdot NO_2$ ではなく、Xが $-SO_2-$ のときは、R'が $2 \cdot (Cl)_2$ 、 $4 \cdot Me$ または $3 \cdot NO_2$ であることはない。))



(ここで、Rは下記のいずれかである。

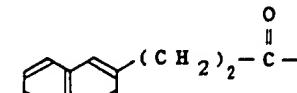


(ここでR'はアシル基またはアルコキシ基であ

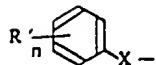
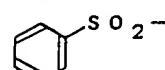
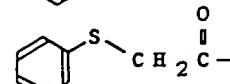
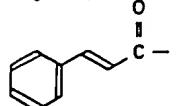
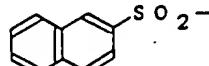
る。ただし、Rがアルコキシ基のときは、2-O-Meであることはない。))



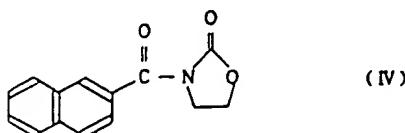
(ここで、Rは下記のいずれかである。



(ここで、nは0または1である。)



(ここで、Xは $-SO_2-$ または $-CO-$ であり、R'はハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、またはアシル基であり、nは1、2または3である。ただし、Xが $-CO-$ のときはニトロ基がつくことはない。))



3. 発明の詳細な説明

(発明の背景)

技術分野

本発明は、新規な複素環式化合物、具体的にはピロリドン、プロリノール、プロリナールおよびオキサソリジノン各誘導体、および抗健忘薬としてその用途に関する。

人口の高齢化が進行し、老人のボケの問題が深刻化している昨今、ボケ症状を改善できる薬剤が

開発されれば、社会に大きな福音をもたらすことができる。そのような薬剤は極めて有用である。このような薬剤としては、ホパンテン酸カルシウム(ホバチ)、カラン、アニラセタム、ビラセタムなどがあるが、それらの効果は必ずしも明確ではなく、従って、より明確に抗健忘作用を現すような薬剤を開発することが待ち留まれている。

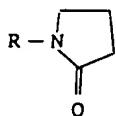
【発明の概要】

本発明者は、このような薬剤を開発する目的で、プロリン特異性エンドペプチダーゼの阻害作用の強さを指標として、種々研究を重ねた。プロリン特異性エンドペプチダーゼ阻害剤の抗健忘作用に関しては既にいくつかの報告がなされている
 (イ) 久保田新、中島透、岡田敏一、林哲夫、中村圭二：第56回日本薬理学会大会講演要旨集、p. 141 (1983)、(ロ) 芳本忠、岸山信宏、角部男、尾山広、鶴大典：第59回日本生化学会大会講演要旨集、p. 621 (1986)、
 (ハ) 芳本忠、九十九賛一、松原大、鶴大典：第56回日本生化学会大会講演要旨集、p. 831

(1983)、(二)特開昭61-37764号公報など)。その結果、特定の化合物が標準物質として用いたアニラセタムよりも強い作用を有することを見出すべしに至った。

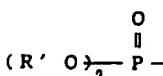
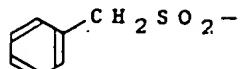
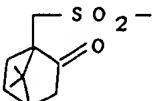
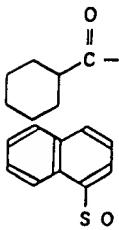
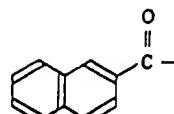
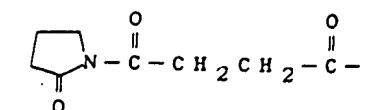
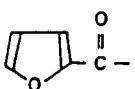
すなわち、本発明は、先ず、新規化合物に関するものであって、この新規な複素環式化合物は、下記の式(I)～(IV)で示される化合物からなる群から選ばれたものである。

本発明は、また、この新規化合物の用途に関するものであって、本発明による抗健忘薬は、下記の式(I)～(IV)で示される化合物からなる群から選ばれた複素環式化合物を有効成分とするものである。

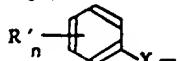


(I)

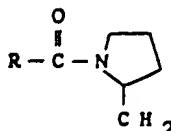
(ここで、Rは下記のいずれかである。



(ここで、R'はフェニル基または低級アルキル基である。)

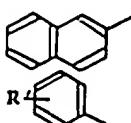


(ここで、Xは-SO2-または-CO-であり、R'はハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ基、フェニル基、またはアミド基であり、nは1、2または3である。ただし、nが2以上の場合はR'が同一であり、R'がハロゲン原子のときはnは1ではない。また、Xが-CO-のときはR'が4-NO2ではなく、Xが-SO2-のときは、R'が2, 5-(C1)2, 4-Meまたは3-NO2であることはない。)

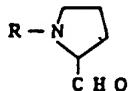


(II)

(ここで、Rは下記のいずれかである。

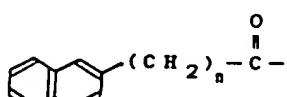


(ここで、R'はアシル基またはアルコキシ基である。ただし、R'がアルコキシ基のときは、2-O-Meであることはない。)

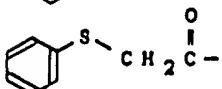
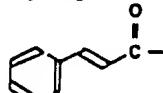
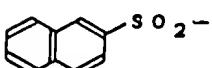


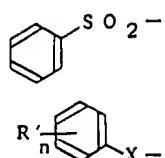
(III)

(ここで、Rは下記のいずれかである。

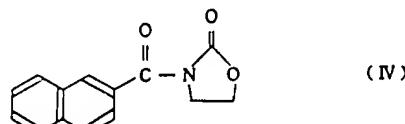


(ここで、nは0または1である。)





(ここで、Xは $-SO_2-$ または $-CO-$ であり、R'はハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、またはアシル基であり、nは1、2または3である。ただし、Xが $-CO-$ のときはニトロ基がつくことはない。)】



効 果

本発明による誘導体は、抗健忘薬として知られているアニラセムより強い抗健忘作用を有する。

(発明の具体的説明)

新規複素環式化合物

本発明による新規複素環式化合物は、4種に大別することができる。

ジクロロベンゾイル) - 2 - ピロリドン、N - (ペンタフルオロベンゾイル) - 2 - ピロリドン、N - (4 - メチルベンゾイル) - 2 - ピロリドン、N - (2 - トルエンスルホニル) - 2 - ピロリドン、N - (2 - ニトロベンゼンスルホニル) - 2 - ピロリドン、N - (4 - ピフェニルカルボニル) - 2 - ピロリドンおよびN - (4 - アセチルアミノベンゼンスルホニル) - 2 - ピロリドン。

プロリノール誘導体

本発明によるプロリノール誘導体は、前記の式(II)で表わされるものである。R'のアシル基は炭素数1~4程度のものが、アルコキシ基は炭素数1~4程度のものが、ふつうである。Meはメチル基を示す。

式(II)で表わされる化合物の具体例のいくつかを示せば、下記の通りである。

N - (2 - ナフタレンカルボニル) - プロリノール、N - (4 - アセチルベンゾイル) - プロリノールおよびN - (4 - アニソイル) - プロリノール。

ピロリドン誘導体

本発明によるピロリドン誘導体は、前記の式(I)で表わされるものである。R'の低級アルキル基は炭素数1~4程度のものがふつうである。R'のハロゲンにはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。これらのうちでは、塩素が代表的である。R'のアミド基は炭素数1~4程度のモノカルボン酸のアミドが代表的である。

式(I)で表わされる化合物の具体例のいくつかを示せば、下記の通りである。

N - (2 - フロイル) - 2 - ピロリドン、N - N' - (サクシニル) ピス - 2 - ピロリドン、N - (2 - ナフタレンカルボニル) - 2 - ピロリドン、N - (シクロヘキサンカルボニル) - 2 - ピロリドン、N - (1 - ナフタレンスルホニル) - 2 - ピロリドン、N - (D - 10 - カンファースルホニル) - 2 - ピロリドン、N - (ベンジルスルホニル) - 2 - ピロリドン、N - (ジフェニルホスホリル) - 2 - ピロリドン、N - (ジエチルホスホリル) - 2 - ピロリドン、N - (3, 4 -

プロリナール誘導体

本発明によるプロリナール誘導体は、前記の式(III)で表わされるものである。R'のハロゲンには、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が含まれる。これらのうちでは、塩素が代表的である。R'のアルコキシ基は炭素数1~4程度のものが、アシル基は炭素数1~4程度のものが、ふつうである。

式(III)で表わされる化合物の具体例のいくつかを示せば、下記の通りである。

N - (2 - ナフタレンカルボニル) - プロリナール、N - (2 - ナフチルアセチル) - プロリナール、N - (2 - ナフタレンスルホニル) - プロリナール、N - (シンナモイル) - プロリナール、N - (フェニルチオアセチル) - プロリナール、N - (ベンゼンスルホニル) - プロリナール、N - (2, 6 - ジフルオロベンゾイル) - プロリナール、N - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - プロリナール、N - (2, 5 - ジクロロベンゼンスルホニル) - プロリナール、N - (2, 4, 5

・トリメトキシベンゼンスルホニル)・ブロリナール、N-(4-アセチルベンゾイル)・ブロリナールおよびN-(2-ニトロベンゾイル)・ブロリナール。

オキサゾリジノン誘導体

本発明によるオキサゾリジノン誘導体は、前記の式(IV)で表わされるものである。

式(IV)で表わされる化合物は、N-(4-ナフタレンカルボニル)-2-オキサゾリジノンである。

化合物の製造

ビロリドン誘導体(1)

本発明によるビロリドン誘導体(1)は、合目的的な任意の方法で製造することができる。

製造法IA

具体的な製造法の一つは、式(1)の化合物のR_n-置換フェニル部分とビロリドン部分とを別々の化合物から供給して結合させることからなるものであって、具体的にはR-Z (Zはハロゲン原子を示す)と、N-トリメチルシリル-2-ビ

ロリドンとの反応によるものがある。

この方法は、M. SAKAKIBARA et al : Agric. Biol. Chem., 37 (5), 1131 (1973)に記載されたところに準拠して実施することができる。

反応は、通常、適切な溶媒を用いて行なうが、反応速度が遅い場合には、無溶媒状態で行うことによって、反応を速やかに進めることができる。

反応に用いる溶媒は、反応に関与しない不活性溶媒であればいずれでもよい。好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが単独もしく混合して用いられる。使用する溶媒量は、臨界的ではなく、通常使用する原料の0~20倍量使用される。

反応温度は臨界的でなくて通常0℃~150℃の範囲であり、反応は30分~24時間で通常終

了するが、更に反応時間を延長しても未反応の原料が回収されることもある。

反応は通常、触媒を使用しなくても進行するが、反応速度が遅い場合には、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、ジメチルアニリンなどの有機塩基を添加することにより速やかに進行することがある。

反応によって生成した化合物の反応波からの単離、精製は、有機合成化学分野で一般に行われる手法を実施することによって行なわれることが普通である。

製造法IB

具体的な製造法の他の一つは、ビロリドン部分をその鎖状前駆体構造として含む式(1)の化合物の前駆体から環状前駆体構造に環化によってビロリドン部分を形成させることからなるものであって、具体的には

R_n-置換フェニル-NH-(CH₂)₃-COOHの化合物の適当な環合剤の存在下での環合環化反応によるものである。

この方法は、特開昭55-153763号公報に記載されたところに準拠して実施することができる。

ここで用いる環合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、クロル炭酸エステル類、オニウム塩類などが適当である。反応を速やかに進行させるためには、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピベリジン、N-メチルピロリジンなどの有機塩基を加える。反応に使用する溶媒は、反応に関与しない不活性溶媒でかつ原料と試剤をよく溶解するものであればよい。好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類などが単独又は混合して用いられる。反応は-10℃~50℃の間で速やかに進行し、通常30分~24時間で終了する。使用する溶媒は、通常、使用原料に対し1~20倍量使用される。

反応生成物の反応液からの単離は、通常有機合成化学の分野で一般的に行われている単離、精製法を実施することにより達成される。

プロリノール誘導体(Ⅱ)

本発明によるプロリノール誘導体(Ⅱ)は、合目的的な任意の方法で製造することができる。

製造法ⅡA

本反応においては、有機合成化学的に一般に用いられるアミドを製造する種々の方法を用いることかができる。式(IV)の化合物の具体的な製造法の一つは、カルボン酸あるいは酸クロリドとプロリノールとを結合させることからなるものである〔オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレバレーションズ(S.R. SANDLER, V. KARO: *Organic Functional Group Preparations*, 1, 269 (1988), Academic Press)〕。具体的には塩化2-ナフタレンカルボニルとプロリノールとの反応によるものがある。他にも、2-ナフタレンカルボン酸をN-ヒドロキシコハク酸イミドで処理して活性エステルとし、これにプロリノールを

反応させる方法がある〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(C.V. ANDERSON, J.B. ZIMMERMAN and P.M. CALLAHAN: *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1239 (1964)〕。

プロリナール誘導体(Ⅲ)

本発明によるプロリナール誘導体(Ⅲ)は、合目的的な任意の方法で製造することができる。

製造法ⅢA

式(Ⅲ)の化合物の製造法の一つは、前駆体となるプロリノール誘導体のCH₂OH基の酸化によるCHO基への変換からなるものである。具体的な一例として、プロリノール誘導体をジメチルスルホキシド、低級アルキル第三アミンおよび三酸化硫黄・ビリジン錯体と反応させてプロリナール誘導体に導くものがあげられる。これは、特願昭61-1115577号明細書に記載されたところに準拠して実施することができる。

この反応では、試薬として反応に関与するジメチルスルホキシドは、充分に乾燥したもの、たとえば水素化カルシウムによって乾燥したもの、で

あるべきである。

反応開始時のプロリノールの濃度並びにトリエチルアミンおよび三酸化硫黄・ビリジン錯体の使用量は臨界的ではないが、一般にプロリノールの濃度は0.1~2モル、トリエチルアミンおよび三酸化硫黄・ビリジン錯体の使用量はプロリノールに対してトリエチルアミンが1~10モル、三酸化硫黄・ビリジン錯体が2~4モルが好ましい。

反応温度もまた臨界的ではなく、反応は一般に15~40℃の範囲で行うことができる。この反応は、上記の条件下では概ね0.1~2時間で終了させることができる。

このようにして生成するプロリナール誘導体の反応生成物からの精製は、有機合成化学の分野で慣用されている合目的的な任意の手段を採用することにより実施することができる。具体的には、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィ等により容易に精製を行うことができる。

本反応において使用される試薬のうち低級

(C₁~C₄程度)アルキル第三アミンはその典型的なものはトリエチルアミンであるが、これは、一般にはアンモニアの水素のすべてを低級アルキルまたは低級アルキレン基で置換してなるモノアミン、ジアミンまたはトリアミンであることができる。このようなアミンのうち代表的なモノアミンおよびジアミンの具体的な例を挙げれば、エチルジイソプロピルアミン、ジエチルジイソプロピルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、テトラエチルエチレンジアミン、テトラメチルジアミノメタン等がある。

この他にもアルコール化合物を効率よくカルボニル化合物に酸化する反応条件として次のようなものを用いることもできる。

1) 試薬: ジメチルスルフィド、N-クロロコハク酸イミドおよびトリエチルアミン。溶媒: トルエンまたは塩化メチレン〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(E.J. COREY and C.U. RIM: *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7386 (1972))〕。

特開昭64-19063(8)

2) 試薬: ジメチルスルホキシド、無水メタンスルホン酸およびトリエチルアミン。溶媒: HMPA (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.D. ALBRIGHT : J. Org. Chem., 39, 1977 (1974))、米国特許第3, 901, 896号明細書 (1975))。

3) 試薬: ジメチルスルホキシド、塩化シアヌルおよびトリエチルアミン。溶媒: 塩化メチレンおよびHMPA。 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.D. ALBRIGHT : J. Org. Chem., 39, 1977 (1974))、米国特許第3, 901, 896号明細書 (1975))。

4) 試薬: ジメチルスルホキシド、塩化ベンゾイルおよびトリエチルアミン。溶媒: 塩化メチレンおよびHMPA (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.D. ALBRIGHT : J. Org. Chem., 39, 1977 (1974))、米国特許第3, 901, 896号明細書 (1975))。

5) 試薬: ジメチルスルホキシド、塩化メタヌスルホニルおよびトリエチルアミン。溶媒: 塩

化メチレンおよびHMPA (テトラヘドロン (K. OMURA and D. SVERN : Tetrahedron, 34, 1651 (1978)))。

6) 試薬: ジメチルスルホキシド、塩化トリエチルアミン。溶媒: 塩化メチレンおよびHMPA (テトラヘドロン (K. OMURA and D. SVERN : Tetrahedron, 34, 1651 (1978)))。

7) 試薬: ジメチルスルホキシド、塩化オキザリルおよびトリエチルアミン。溶媒: 塩化メチレン (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (K. OMURA, A.K. SHARMA and D. SVERN : J. Org. Chem., 41, 3329 (1976))、テトラヘドロン (K. OMURA and D. SVERN : Tetrahedron, 34, 1651 (1978)))。

8) 試薬: ジメチルスルホキシド、1-(3'-(N, N'-ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド、無水リシン酸、亜硫酸水素ナトリウムおよび炭酸ソーダ (ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー (S. VILK and M. ORLOWSKI : J. Neurochem., 41(1), 89, (1983)))。

製造法ⅢB

プロリナール誘導体 (III) はまた、プロリノール以外の化合物からも製造することができる。具体的には、エステル、カルボン酸からのヒドリド還元や、オレフィンからのオゾン分解や、ジオールからの過ヨウ素酸酸化等があげられる。

オキサゾリジノン誘導体 (IV)

本発明によるオキサゾリジノン誘導体 (IV) は、合目的的な任意の方法で製造することができる。

製造法ⅣA

本反応においては、有機合成化学的に一般に用いられているアミドを製造する種々の方法を用いることができる。式 (IV) の化合物の具体的な製造法の一つは、カルボン酸あるいは酸クロリドとオキサゾリジノンとを結合させることからなるものであって、具体的には、塩化2-ナフタレンカルボニルとオキサゾリジノンとの反応によるものがある。他にも、2-ナフタレンカルボン酸をN-ヒドロキシコハク酸イミドで処理して活性エステルとし、これにオキサゾリジノンを反応させる

方法がある。

比較忘葉

式 (I) ~ (IV) の誘導体は、抗健忘葉として有用である。

すなわち、この化合物は、プロリン特異性エンドペプチダーゼの活性を阻害するところから抗健忘作用を有し、しかもこの阻害作用は従来公知の抗健忘葉であるアニラセタムのそれより大きい。

なお、プロリン特異性エンドペプチダーゼ阻害剤の抗健忘作用に関しては既にいくつかの報告がなされている ((イ) 久保田新、中島透、岡田敬一、林哲夫、中村圭二 : 第56回日本薬理学会大会講演要旨集、p. 141 (1983)、(ロ) 万本忠、郡山信宏、角邦男、尾山広、鶴大典 : 第59回日本生化学会大会講演要旨集、p. 621 (1986)、(ハ) 万本忠、九十九賛一、松原大、鶴大典 : 第56回日本生化学会大会講演要旨集、p. 831 (1983)、(ニ) 特開昭61-37764号公報など)。

式 (I) ~ (IV) の誘導体は、アニラセタム、

その他の前記したような抗健忘薬と同様に調剤および投与することができる。投与は経口および非経口（たとえば注射）のいずれでもよく、また剤型に応じた適当な担体ないし希釈剤（たとえばバイロジエン不含藻留水、デンブンその他）を配合して調剤することがふつうである。化合物（I）～（IV）と、あるいは該化合物からなる抗健忘薬と、両立可能な生理活性物質ないし医薬を混合調剤することもできる。

投与量は個々の患者に対して医師の決定に任せられるべきであるが、そのプロリン特異性エンドヘプチダーゼ阻害作用からいって、公知のアニラセタムより少量でよいといえる。なお、具体的な投与量として0.1～1.0mg/kg体重を挙げることができる。

実験例

合成例1

N-トリメチルシリルピロリドン（2.83g、18.0mmol）に塩化2-フロイル（1.98ml、20.1mmol）を加え、さらにトリエチルアミン

3.95（t, J=7.0Hz, 2H）、6.54（dd, J=3.4Hz&1.7Hz, 1H）、
7.40（d, J=3.4Hz, 1H）、7.62（d, J=1.7Hz, 1H）。FDMS (m/z) : 179 (M⁺)。

元素分析：理論値 (C₉H₉NO₃として) : C: 60.33, H: 5.06, N: 7.82。
分析値: C: 60.54, H: 4.97, N: 7.56。

合成例2

N-トリメチルシリルピロリドン（2.83g、18.0mmol）に塩化サクシニル（1.10ml、10.0mmol）を加えた。20℃で15分攪拌した。水（8ml）と酢酸エチル（8ml）を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル（4ml×2）にて抽出し、食塩水（10ml）で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を沪過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をアセトン・ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶し、N, N'-(サクシニル)ビス-2-ピロリドンの無色透明針状

(2.78ml、20.1mmol)を加えた。58℃の浴槽に入れ15分攪拌した。室温に戻し、水（8ml）と酢酸エチル（8ml）を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル（4ml×2）にて抽出し、食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を沪過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル（ワコールゲルC-200、100g）のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル（1:1）、次いでヘキサン・酢酸エチル（4:5）から成る混合溶液で溶出した。さらに、減圧蒸留（130℃/0.1mmHg）によりN-(2-フロイル)-2-ピロリドンの微黄色透明シロップ（1.68g）を得た。

IR ν_{max} (cm⁻¹) : 3015, 2900, 1747, 1665, 1657 (s h), 1471, 1361, 1322 (s h), 1315, 1248. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 2.13 (quintet like, 2H)、2.65 (t like, J=7.6Hz, 2H)、

5 (0.70g)を得た。m.p. 126.5-127.0℃。

IR ν_{max} (cm⁻¹) : 3550, 3450 (s h), 3420, 3230, 1735, 1728 (s h), 1687, 1640, 1619, 1371, 1348, 1258, 1209. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 2.05 (quintet like, 4H)、2.61 (t like, J=7.4Hz, 4H)、3.25 (s, 4H)、3.82 (t, J=7.2Hz, 4H)。FDMS (m/z) : 252 (M⁺)。

元素分析：理論値 (C₁₂H₁₈N₂O₄として) : C: 57.13, H: 6.39, N: 11.10。
分析値: C: 57.02, H: 6.25, N: 10.89。

合成例3

N-トリメチルシリルピロリドン（2.12g、13.5mmol）に塩化2-ナフタレンカルボニル（2.86g、15.0mmol）を加えた。室温で

1時間攪拌した。酢酸エチル(8ml)と水(8ml)を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル(5ml×10)にて抽出し、水洗(10ml)した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200、60g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル(1:1)から成る混合溶媒で溶出し、得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶化し、N-(2-ナフタレンカルボニル)-2-ピロリドンの無色針状晶(1.52g)を得た。m.p. 130.0-131.0°C
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3560 (s h)、3500 (s h)、3420、1747、1670、1640、1620、1602 (s h)、1359、1300、1248、1240 (s h)、1184。 $^1\text{H-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (quintet like, 2H)、2.57 (t like, 2H)、3.97 (t, J = 7.0Hz, 2H)、

2940、2860、1748、1700、1460、1380、1365、1340、1320、1262 (s h)、1258、1215。 $^1\text{H-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 1.2-2.2 (m, 12H)、2.59 (t, J = 7.1Hz, 2H)、3.3-3.7 (m, 1H)、3.79 (t, J = 7.1Hz, 2H)。FDMS (m/z) : 195 (M^+)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ として): C: 67.66, H: 8.78, N: 7.17。分析値: C: 67.84, H: 8.62, N: 7.01。

合成例5

N-トリメチルシリルピロリドン(2.12g, 13.5mmol)に塩化1-ナフタレンスルホニル(3.41g, 15.0mmol)を加えた。60°Cの湯浴に入れ2時間攪拌した。室温に戻し水(8ml)と酢酸エチル(8ml)を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル(4ml×5)にて抽出し、食

7.4-8.2 (m, 7H)。FDMS (m/z) : 239 (M^+)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ として): C: 75.30, H: 5.48, N: 5.85。分析値: C: 75.48, H: 5.48, N: 5.69。

合成例4

N-トリメチルシリルピロリドン(2.12g, 13.5mmol)に塩化シクロヘキサンカルボニル(2.19g, 15.0mmol)を加えた。室温で1日攪拌した。そのまま、シリカゲル(ワコーゲルC-200、60g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル(10:1)から成る混合溶媒で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶し、N-(シクロヘキサンカルボニル)-2-ピロリドンの無色透明針状晶(1.45g)を得た。m.p. 42-43°C。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 2975 (s h)、

塩水(10ml)で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し約3mlまで濃縮すると結晶が出始めた。ヘキサン(2ml)を加え、澄別した。これをアセトンから2回再結晶し、N-(1-ナフタレンスルホニル)-2-ピロリドンの無色透明キューピック(0.63g)を得た。m.p. 158.5-159.0°C。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3545 (s h)、3470 (s h)、3400、3230、1740、1638、1618、1501、1335、1170、1156、1132、1119。 $^1\text{H-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (m, 2H)、2.40 (m, 2H)、4.07 (t, J = 6.8Hz, 2H)、7.5-8.7 (m, 7H)。FDMS (m/z) : 275 (M^+)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ として): C: 61.08, H: 4.76, N: 5.09。分析値: C: 61.23, H: 4.56, N: 4.98。

合成例6

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 12 g, 13. 5 mmol) に塩化D-10-カンファースルホニル (3. 76 g, 15. 0 mmol) を加えた。65℃の湯浴に入れ3時間攪拌した。室温に戻し水 (8 ml) と酢酸エチル (8 ml) を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル (4 ml × 3) にて抽出した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 60 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (3:2) 次いでヘキサン・酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから成る混合溶媒から2回結晶化し、N-(D-10-カンファースルホニル)-2-ピロリドンの無色透明針状品 (0. 39 g) を得た。mp. 108. 0-109. 0℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3540 (s h), 3470 (s h), 3400, 3220,

2960, 1738 (s h), 1732, 1637, 1617, 1355, 1217, 1160 (s h), 1155, 1121. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 0. 92 (s, 3 H), 1. 07 (s, 3 H), 1. 2-2. 8 (m, 11 H), 3. 21 & 3. 98 (each d, $J = 15. 1 \text{ Hz}$, 1 H), 3. 8-4. 0 (m, 2 H). FDMS (m/z) : 300 ($M^+ + 1$).

元素分析：理論値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ として) : C : 56. 17, H : 7. 07, N : 4. 68. 分析値: C : 56. 24, H : 7. 00, N : 4. 46.

合成例7

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 12 g, 13. 5 mmol) に塩化ベンジルスルホニル (2. 84 g, 14. 9 mmol) を加えた。85℃の湯浴で6. 5時間攪拌した。室温に戻し、水 (8 ml) と酢酸エチル (8 ml) を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル (4 ml × 4) にて抽出

した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 55 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶し、N-(ベンジルスルホニル)-2-ピロリドンの微褐色針状品 (0. 30 g) を得た。mp. 121. 0-121. 5℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3540, 3460 (s h), 3400, 3220, 1728, 1638, 1618, 1497, 1457, 1355, 1195, 1171, 1120, 960. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 1. 85 (quintet-like, 2 H), 2. 47 (t-like, 2 H), 3. 31 (t, $J = 7. 0 \text{ Hz}$, 2 H), 4. 65 (s, 2 H), 7. 39 (s, 5 H). FDMS (m/z) : 239 (M^+). 元素分析：理論値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ として) : C : 55. 21, H : 5. 48, N : 5. 85.

分析値: C : 55. 36, H : 5. 40, N : 5. 64.

合成例8

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 14 g, 13. 6 mmol) に塩化リン酸ジフェニル (3. 11 g, 15. 0 mmol) を加えた。室温で22時間攪拌した。水 (8 ml) と酢酸エチル (8 ml) を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル (4 ml × 4) にて抽出した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (5:6) 次いでヘキサン・酢酸エチル (1:2) から成る混合溶媒で溶出し、N-(ジフェニルホスホリル)-2-ピロリドンの無色透明シロップ (0. 67 g) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 3010, 1738, 1593, 1490, 1368, 1290, 1188, 1161, 967. $^1\text{H-NMR}$

(100MHz, CDCl₃) δ: 2.00 (quintet like, 2H), 2.42 (t like, 2H), 3.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H). FDMS (m/z) : 317 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₁₈H₁₈NO₄Pとして): C: 60.57, H: 5.08, N: 4.41。分析値: C: 60.46, H: 4.99, N: 4.38.

合成例9

N-トリメチルシリルピロリドン (2.12g, 13.5mmol) に塩化リシン酸ジエチル (2.58g, 15.0mmol) を加えた。65℃の浴浴で1.5時間攪拌した。そのまま、シリカゲル (ワコーゲルC-200, 70g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム-メタノール (20:1) から成る混合浴媒で溶出した。さらにプレバラディブ t. l. c (メルク、Art. 5715) によるクロマトグラフィに付した。クロロホルム-メタノール (10:1) から成る混

合浴媒で展開した。N- (ジエチルホスホリル) -2-ピロリドンの無色透明オイル (0.17g)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ (cm⁻¹) : 3550, 3500, 3010, 2950, 2930, 1740 (s h), 1720, 1485, 1465, 1450, 1398, 1370, 1270, 1221, 1170, 1135, 1100, 1060 (w h), 1030, 985. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ:

1.353 & 1.363 (each t, J=7.1Hz, 3H), 2.10 (quintet like, 2H), 2.46 (t like, 2H), 3.74 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.17 & 4.24 (each q, J=7.1Hz, 2H). FDMS (m/z) : 221 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₈H₁₈NO₄Pとして): C: 43.44, H: 7.29, N: 6.33。分析値: C: 43.49, H: 7.15, N: 6.32.

合成例10

N-トリメチルシリルピロリドン (2.12g, 13.5mmol) に塩化3,4-ジクロロベンゾイル (3.12g, 15.0mmol) を加えた。室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチル (100ml) と水 (20ml) を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル (20ml×2) にて抽出し、飽和食塩水 (30ml) で洗浄した。芒硝乾燥後、浴液を減圧し、減圧下、浴液から油媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルから2回再結晶し、N- (3,4-ジクロロベンゾイル) -2-ピロリドンの無色板状晶 (2.31g) を得た。mp. 91.5-92.0℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹) : 2960, 2940, 2860, 1750, 1670, 1595, 1558, 1463, 1419, 1380, 1360, 1330, 1320, 1250, 1230, 1190. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 2.14 (quintet like, 2H), 2.61 (t like, 2H), 3.94

(t, J=7.1Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H). FDMS (m/z) : 257 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₁₁H₉NO₂Cl₂として): C: 51.19, H: 3.51, N: 5.43. 分析値: C: 51.28, H: 3.52, N: 5.26.

合成例11

N-トリメチルシリルピロリドン (1.06g, 6.7mmol) に塩化ペンタフルオロベンゾイル (1.73g, 7.5mmol) を加えた。室温で1日攪拌した。そのまま、シリカゲル (ワコーゲルC-200, 50g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン-酢酸エチル (20:1) から成る混合浴媒で溶出した。さらに、プレバラディブ t. l. c (メルク、Art. 5715) にてクロマトグラフィをおこなった。ヘキサン-アセトン (5:1) から成る混合浴媒で展開した。得られた結晶はクロロホルム-ヘキサンから再結晶化し、N- (ペンタフルオロベンゾイル) -2

・ピロリドンの板状晶 (0. 84 g) を得た。
m.p. 42-43°C.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 2950, 2870, 1765, 1750 (s h)、1698, 1690 (s h)、1660, 1530, 1510, 1460, 1380, 1370, 1345, 1290, 998. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 2. 18 (quintet like, 2H)、2. 65 (t like, 2H)、4. 01 (t, J = 7. 1Hz, 2H). FDMS (m/z) : 279 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₁₁H₆NO₂F₅として) : C: 47. 33, H: 2. 17, N: 5. 02.

分析値: C: 47. 38, H: 2. 01, N: 4. 89.

合成例1-2

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 12 g, 13. 5mmol) に塩化4-メチルベンゾイル (2. 31 g, 15. 0mmol) を加えた。室温で15分攪拌した。酢酸エチルから2回再結晶化し、

13. 5mmol) に塩化2-トルエンスルホニル (77%, 2. 13 ml, 11. 53mmol) を加えた。50°Cで1日攪拌した。そのまま、シリカゲル (ワコーゲルC-200, 50 g) のカラムによるクロマトグラフィに2回付した。ヘキサン・酢酸エチル (1: 1) から成る混合溶媒で溶出し、得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶化し、N-(2-トルエンスルホニル)-2-ピロリドンの無色微結晶 (0. 56 g)を得た。m.p. 110. 0-112. 5°C.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3555, 3480, 3420, 3240, 2990, 2930, 1740, 1721 (s h)、1640, 1620, 1359 (s h)、1343, 1246, 1216, 1192, 1170, 1140, 1120, 962. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 2. 11 (quintet like, 2H)、2. 45 (t like, 2H)、2. 63 (s, 3H)、3. 97 (t, J

N-(4-メチルベンゾイル)-2-ピロリドンの無色板状晶 (0. 96 g)を得た。m.p. 127. 0-128. 5°C.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹) : 2970, 2880, 1754, 1742 (s h)、1668, 1619, 1520, 1470, 1421, 1385, 1365, 1330, 1320, 1253, 1235, 1192. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 2. 12 (quintet like, 2H)、2. 39 (s, 3H)、2. 59 (t like, 2H)、3. 94 (t, J = 7. 0Hz, 2H)、7. 19 & 7. 52 (each d, J = 8. 0Hz, 2H). FDMS (m/z) : 203 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₁₂H₁₃NO₂として) : C: 70. 92, H: 6. 45, N: 6. 89.

分析値: C: 70. 92, H: 6. 52, N: 6. 69.

合成例1-3

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 12 g,

-6. 8Hz, 2H)、7. 2-7. 6 (m, 3H)、8. 1-8. 2 (m, 1H). FDMS (m/z) : 239 (M⁺).

元素分析: 理論値 (C₁₁H₁₃NO₃Sとして) :

C: 55. 21, H: 5. 48, N: 5. 85.
分析値: C: 55. 20, H: 5. 56, N: 5. 59.

合成例1-4

N-トリメチルシリルピロリドン (2. 12 g, 13. 5mmol) に塩化2-ニトロベンゼンスルホニル (3. 32 g, 15. 0mmol) を加えた。室温で14. 5時間攪拌した後、58°Cで2時間攪拌した。水 (8ml) と酢酸エチル (8ml) を加え、分液抽出した。さらに、酢酸エチル (4ml × 3) にて抽出した。芒硝乾燥後、溶液を濃縮し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 60 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (3: 2) から成る混合溶媒で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル・ヘキサンから

成る混合溶媒から2回再結晶し、N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-ピロリドンの無色透明針状晶(0.70g)を得た。m.p. 114.5-116.0℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3560 (s h)、3490 (s h)、3420、3240、1740、1640、1620、1542、1372 (s h)、1364、1356、1172、1126。 $^1\text{H-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (quintet like, 2H)、2.51 (t like, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)、4.05 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)、7.7-7.9 (m, 3H)、8.35-8.55 (m, 1H)。FDMS (m/z) : 271 ($M^+ + 1$)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として) : C: 44.44, H: 3.73, N: 10.37。分析値: C: 44.43, H: 3.56, N: 10.19。

NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (quintet like, 2H)、2.58 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H)、3.94 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H)、7.2-7.8 (m, 9H)。FDMS (m/z) : 265 (M^+)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ として) : C: 76.96, H: 5.70, N: 5.28。分析値: C: 77.05, H: 5.66, N: 5.03。

合成例16

N-トリメチルシリルピロリドン (6.9g, 44.0mmol) に塩化4-アセチルアミノベンゼンスルホニル (5.14g, 22.0mmol) を加えた。90℃の湯浴に入れ1日攪拌した。そのまま、シリカゲル (ワコーグルC-200, 150g) のカラムによるクロマトグラフィに2回付した。酢酸エチルで精出し、得られた結晶をアセトニ-エーテルから成る混合溶媒から再結晶化しN-(4-アセチルアミノベンゼンスルホニル)-2-ピロリドンの白色微結晶 (1.27g) を得

合成例15

N-トリメチルシリルピロリドン (2.12g, 13.5mmol) に塩化4-ピフェニルカルボニル (3.25g, 15.0mmol) を加えた。室温で30分攪拌した。さらに60℃の湯浴にて30分攪拌した。熱酢酸エチル (50ml) を加え滤過した。沪液を芒硝乾燥後、溶液を滤過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーグルC-200, 55g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で精出し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから成る混合溶媒から2回再結晶化し、N-(4-ピフェニルカルボニル)-2-ピロリドンの無色透明針状晶 (0.69g)を得た。m.p. 141.0-142.0℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3550, 3480 (s h)、3420, 1750, 1661, 1610, 1486, 1363, 1328, 1312, 1249, 1193, 748。 $^1\text{H-NMR}$

(100MHz, CDCl_3) δ : 2.09 (quintet like, 2H)、2.22 (s, 3H)、2.45 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H)、3.91 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H)、7.67 & 7.99 (each d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H)。FDMS (m/z) : 282 (M^+)。

元素分析: 理論値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として) : C: 51.05, H: 5.00, N: 9.92。分析値: C: 50.97, H: 5.02, N: 9.68。

合成例17

塩化2-ナフタレンカルボニル (5.0g, 18.0mmol)

26. 2 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (3. 0 g、26. 2 mmol) とトリエチルアミン (3. 7 ml、26. 2 mmol) を加えた。室温で1. 5時間攪拌した後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200、50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出し、活性エステル (5. 17 g) を得た。活性エステル (2. 0 g、7. 43 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、L-プロリノール (0. 75 g、7. 43 mmol) を加え、室温で3日攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200、50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム-アセトン (2:1) から成る混合溶媒で溶出した後、さらに、シリカゲル (50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム-アセトン (4:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(2-ナフタレンカル

ボニル)-プロリノールの無色透明シロップ (1. 01 g) を得た。10°Cで保存中に固化した。m.p. 91. 5-92. 5°C。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3380, 3030, 2910, 1640, 1615, 1610 (s), 1560, 1480, 1448 (s), 1433.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 1. 5-2. 2 (m, 4H), 3. 4-3. 6 (m, 2H), 3. 6-3. 9 (m, 2H), 4. 3-5. 0 (m, 2H), 7. 4-8. 1 (m, 7H)。FDMS (m/z) : 255 (M⁺)。

元素分析：理論値 (C₁₈H₁₇NO₂として) : C: 75. 27, H: 6. 71, N: 5. 49。分析値: C: 75. 31, H: 6. 75, N: 5. 35。

合成例18

4-アセチル安息香酸 (10. 0 g, 60. 9

mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (7. 01 g、60. 9 mmol) とジシクロヘキシカルボジイミド (12. 6 g, 60. 9 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。溶液を濃縮し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200、30 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出し、活性エステル (11. 49 g) を得た。活性エステル (3. 0 g、10. 82 mmol) をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶解し、L-プロリノール (1. 09 g、10. 82 mmol) を加え、室温で26時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200、50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム-アセトン (2:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(4-アセチルベンゾイル)-プロリノールの無色透明シロップ (2. 67 g) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3030, 2900, 1790, 1748, 1725, 1692, 1615, 1515, 1440, 1408, 1367, 1272。¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 1. 6-2. 3 (m, 4H), 2. 61 (s, 3H), 3. 3-3. 6 (m, 2H), 3. 6-4. 5 (m, 4H), 7. 58 & 8. 00 (each dd, J = 8. 6 Hz & 2 Hz, 2H)。FDMS (m/z) : 248 (M⁺ + 1), 247 (M⁺), 216 (M - CH₂OH)。

元素分析：理論値 (C₁₄H₁₇NO₃として) : C: 68. 00, H: 6. 93, N: 5. 66。分析値: C: 68. 11, H: 7. 00, N: 5. 59。

合成例19

塩化4-アニソイル (3. 75 g, 22. 0 mmol) を塩化メチレン (84 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (2. 53 g, 22. 0 mmol) とトリエチルアミン (3. 1 ml,

22. 0 mmol) を加え、室温で 2. 5 時間攪拌した。シリカゲル (ワコーゲル C・200、15 g) を加えた後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C・200、40 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (1:1) から成る混合溶液で溶出し、活性エステル (3. 84 g) を得た。活性エステル (2. 0 g、8. 03 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、L-プロリノール (0. 81 g、8. 03 mmol) を加え、室温で 3 日攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C・200、50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン (2:1) から成る混合溶媒で溶出した後、さらにシリカゲル (50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン (4:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(4-アニソイル)-プロリノールの無色透明シロップ (0. 95 g) を得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 3380, 3030 (s h)、3000, 2900, 2860, 1618, 1580, 1521, 1450 (s h)、1433, 1417, 1311, 1262, 1222, 1181, 1040. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 1. 5-2. 3 (m, 4 H)、3. 4-3. 8 (m, 4 H)、3. 84 (s, 3 H)、4. 40 (m, 1 H)、6. 90 & 7. 50 (each dd, J = 6. 8 Hz & 2. 2 Hz, 2 H). FDMS (m/z) : 235 (M^+)。

元素分析：理論値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ として) : C: 66. 36, H: 7. 28, N: 5. 95. 分析値: C: 66. 29, H: 7. 21, N: 5. 75.

合成例 2.0

N-(2-ナフタレンカルボニル)-プロリノール (500 mg, 1. 96 mmol) に、ジメチルスルホキシド (3. 75 ml) とトリエチルアミン

(1. 5 ml) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (935 mg, 5. 87 mmol) のジメチルスルホキシド (3. 75 ml) 溶液を加えた。室温で 1. 5 時間攪拌した。希硫酸で pH 4-4. 5 に酸性化し、酢酸エチル (1.5 ml × 4) で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C・200、50 g) のカラムによるクロマトグラフィに 2 回付した。クロロホルム・アセトン (6:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(2-ナフタレンカルボニル)-プロリナールの無色透明シロップ (0. 17 g) を得た。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 3010, 2890, 1735, 1633 (s h)、1618, 1603 (s h)、1573, 1475, 1440 (s h)、1418. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 1. 5-2. 3 (m, 4 H)、3. 69 (t, J = 6. 5 Hz, 2 H)、4. 71 (m, 1 H)、7. 5-8. 2

(m, 7 H)、9. 72 (m, 1 H). FDMS (m/z) : 253 (M^+)。

元素分析：理論値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ として) : C: 75. 87, H: 5. 97, N: 5. 53. 分析値: C: 75. 69, H: 6. 05, N: 5. 43.

合成例 2.1

2-ナフチル酢酸 (5. 0 g、32. 0 mmol) をテトラヒドロフラン (7.5 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (3. 68 g, 32. 0 mmol) とジシクロヘキシルカルボジイミド (6. 60 g, 32. 0 mmol) を加え、室温で 1.9 時間攪拌した。溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた活性エステルをテトラヒドロフラン (6.0 ml) に溶解し、L-プロリノール (3. 23 g, 32. 0 mmol) を加え、室温で 3 日攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C・200、100 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン (3:1) から成

る混合溶媒で溶出した。N-(2-ナフチルアセチル)・プロリノール(5.60g)を得た。これに、ジメチルスルホキシド(84ml)とトリエチルアミン(16.8ml)を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体(9.93g, 52.4mmol)を加えた。室温で70分攪拌した。希硫酸でpH4-4.5に酸性化し、水(200ml)を加えた。酢酸エチル(200ml×3)で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 100g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン(7:1)から成る混合溶液で溶出した。N-(2-ナフチルアセチル)・プロリナールの無色透明シロップ(2.00g)を得た。0℃で保存中に固化し白色微結晶となった。mp. 99-102℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3040, 2900, 1740, 1648, 1518, 1450,

ルホキシド(15ml)とトリエチルアミン(6ml)を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体(4.72g, 30.0mmol)のジメチルスルホキシド(15ml)溶液を加えた。室温で45分攪拌した。希硫酸でpH4-4.5に酸性化し、水(60ml)を加え、酢酸エチル(70ml×2)で抽出した後、炭酸ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 150g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル(3:2)から成る混合溶媒で溶出し、N-(2-ナフタレンスルホニル)・プロリナールの無色粘稠シロップ(2.59g)を得た。0℃で保存中に固化し、白色針状晶となった。mp. 69.0-70.5℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3560 (sh), 3480 (sh), 3430, 3240, 2890, 2845, 1738, 1640, 1620, 1384, 1350, 1341,

1428. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 1.6-2.3 (m, 4H), 3.4-3.8 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H), 9.56 (d, J=1.8Hz, 1H)。FDMS (m/z) : 267 (M⁺)。

元素分析: 理論値 (C₁₇H₁₇NO₂として): C: 76.38, H: 6.41, N: 5.24。分析値: C 76.46, H: 6.52, N: 5.00。

合成例22

塩化2-ナフタレンスルホニル(2.24g, 9.89mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、L-プロリノール(1.0g, 9.89mmol)とトリエチルアミン(1.38ml, 9.89mmol)を加え、室温で5分攪拌した後、水洗(5ml)した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し、N-(2-ナフタレンスルホニル)・プロリノールを得た。これに、ジメチルス

ルホキシド(1201, 1160, 1134, 1080, ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 1.5-2.3 (m, 4H), 3.1-4.1 (m, 3H), 7.6-8.5 (m, 7H), 9.72 (d, J=2.4Hz, 1H)。FDMS (m/z) : 289 (M⁺), 260 (M⁺-CHO)。

元素分析: 理論値 (C₁₅H₁₅NO₃Sとして): C: 62.27, H: 5.23, N: 4.84。分析値: C: 62.43, H: 5.22, N: 4.76。

合成例23

塩化シンナモイル(1.65g, 9.89mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、L-プロリノール(1.0g, 9.89mmol)とトリエチルアミン(1.38ml, 9.89mmol)を加え、室温で15分攪拌した後、水洗(3ml×3)した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し、N-(シンナモイル)・プロリノールを得た。これにジメチルスルホキシド(38ml)

とトリエチルアミン (7. 5 ml) を加え、さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (4. 72 g, 30. 0 mmol) を加えた。室温で35分攪拌した。希硫酸でpH 4-4. 5に酸性化し、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した後、炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を濃縮し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 30 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出し、さらに、シリカゲル (90 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・酢酸エチル (3: 2) から成る混合溶媒で溶出し N-(シンナモイル)-ブロニナルの微黄色透明シロップ (1. 76 g) を得た。0℃で保存中に固化した。mp. 91-93℃。

IR ν_{max} CHCl_3 (cm $^{-1}$) : 3640, 3460, 3005, 2920, 1739, 1719, 1658, 1608, 1583 (s h)、

1460, 1428, 1250, 1212, 1055, 883. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 1. 5-2. 3 (m, 4 H), 3. 5-3. 9 (m, 2 H), 4. 4-4. 7 (m, 1 H), 6. 75 & 7. 75 (each d, J = 1. 5, 5 Hz, 1 H), 7. 2-7. 7 (m, 5 H), 9. 61 (d, J = 1. 8 Hz, 1 H). FDMS (m/z) : 201 ($M^+ + 1$ - CHO)。

元素分析：理論値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ として) : C : 73. 34, H : 6. 59, N : 6. 11. 分析値 C : 73. 45, H : 6. 49, N : 6. 15.

合成例24

フェニルチオ酢酸 (4. 0 g, 23. 8 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (2. 74 g, 23. 8 mmol) とジシクロヘキシルカルボジイミド (4. 91 g, 23. 8 mmol) を加え、室温で5. 5時間攪拌した。溶液を濃縮し、減圧下、伊

波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 100 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (3: 2) から成る混合溶媒で溶出した。この活性エステルをテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解し、L-ブロニノール (2. 40 g, 23. 8 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、N-(フェニルチオアセチル)-ブロニノール (5. 62 g) を得た。これに、ジメチルスルホキシド (56 ml) とトリエチルアミン (1. 7 ml) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (10. 67 g, 67. 0 mmol) を加えた。室温で70分攪拌した。希硫酸でpH 4-4. 5に酸性化し、水 (200 ml) を加えた。酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶媒を濃縮し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲルC-200, 100 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン

(7: 1) から成る混合溶媒で溶出した。ついで、シリカゲル (50 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン (10: 1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(フェニルチオアセチル)-ブロニナルの微黄色透明シロップ (1. 70 g) を得た。

IR ν_{max} (cm $^{-1}$) : 3350, 3080, 3000, 2910, 2840, 2740, 1741, 1738 (s h), 1641, 1590, 1490, 1442, 1390 (s h), 1248, 1220. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 1. 6-2. 3 (m, 4 H), 3. 5-3. 8 (m, 2 H), 3. 71 (s, 2 H), 4. 47 (dt, J = 7. 3 Hz & 1. 8 Hz, 1 H), 7. 2-7. 6 (m, 5 H), 9. 45 (d, J = 1. 8 Hz, 1 H). FDMS (m/z) : 249 (M^+).

元素分析：理論値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ として) : C : 62. 63, H : 6. 06, N : 5. 62. 分析値 C : 62. 47, H : 6. 21, N : 5. 39.

合成例25

塩化ベンゼンスルホニル (1. 75 g, 9. 89 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、L-プロリノール (1. 0 g, 9. 89 mmol) とトリエチルアミン (1. 38 ml, 9. 89 mmol) を加え、室温で5分攪拌した後、水洗 (5 ml) した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、伊波から溶媒を留去し、N- (ベンゼンスルホニル) - プロリノールを得た。これに、ジメチルスルホキシド (1.5 ml) とトリエチルアミン (6 ml) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (4. 72 g, 30. 0 mmol) のジメチルスルホキシド (1.5 ml) 溶液を加えた。室温で50分攪拌した。希硫酸でpH 4-4. 5に酸性化し、水 (6.0 ml) を加え、酢酸エチル (7.0 ml×2) で抽出した後、炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーラルC-200, 5.0 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢

酸エチル (3: 2) から成る混合溶媒で溶出し、N- (ベンゼンスルホニル) - プロリノールの無色透明シロップ (0. 56 g) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3440, 3020, 2980, 2870, 2810, 1738, 1588, 1481, 1448, 1350, 1340 (s h), 1311, 1198, 1161, 1099. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 1. 5-2. 3 (m, 4 H), 3. 1-4. 0 (m, 3 H), 7. 4-8. 1 (m, 5 H), 9. 68 (d, J = 2. 1 Hz, 1 H). FDMS (m/z) : 239 (M⁺)。

元素分析：理論値 (C₁₁H₁₃NO₃Sとして) : C: 55. 21, H: 5. 48, N: 5. 85. 分析値 C: 55. 35, H: 5. 41, N: 5. 64.

合成例26

2, 6-ジフルオロ安息香酸 (5. 0 g, 31. 6 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド

(3. 64 g, 31. 6 mmol) とジシクロヘキシルカルボジイミド (6. 52 g, 31. 6 mmol) を加え、0℃で19時間攪拌した。溶液を濾過し、減圧下、伊波から溶媒を留去し、活性エステル (7. 90 g) を得た。活性エステル (5. 05 g, 20. 0 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、L-プロリノール (2. 0 g, 20. 0 mmol) を加え、30℃で1日攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、酢酸エチル 120 ml に溶解した。1規定炭酸ナトリウム水溶液 (40 ml) で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーラルC-200, 3.0 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (1: 2) から成る混合溶媒で溶出し、N- (2, 6-ジフルオロベンゾイル) - プロリノール (2. 40 g) を得た。mp. 106. 5-107. 5℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3030, 2910, 1780, 1740, 1635, 1598,

1475, 1440, 1297, 1240, 1015. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 1. 5-2. 3 (m, 4 H), 3. 35 (t, J = 6. 8 Hz, 2 H), 3. 6-4. 5 (m, 4 H), 6. 8-7. 5 (m, 3 H). FDMS (m/z) : 241 (M⁺), 210 (M-CH₂OH)。

N- (2, 6-ジフルオロベンゾイル) - プロリノール (5.00 g, 1. 97 mmol) に、ジメチルスルホキシド (3. 8 ml) とトリエチルアミン (1. 5 ml) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (0. 94 g, 5. 91 mmol) のジメチルスルホキシド (3. 8 ml) 溶液を加えた。室温で3時間攪拌した。希硫酸でpH 4-4. 5に酸性化し、氷水 (3 ml) を加えた後、酢酸エチル (4 ml×3) で抽出した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、伊波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーラルC-200, 2.5 g) のカラムによくクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル (1: 1) から成る混

合溶媒で溶出した。さらに、シリカゲル(20g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・アセトン(2:1)、次いで、ヘキサン・アセトン(3:2)から成る混合溶媒で溶出し、N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-プロリナールの微黄色透明シロップ(0.33g)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3000, 1737, 1640 (s h)、1628, 1592, 1470, 1428, 1010. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 1.8-2.4 (m, 4H)、3.44 (t, J=6.7Hz, 2H)、4.67 (dt, J=7.0Hz&1.8Hz, 1H)、6.8-7.5 (m, 3H)、9.69 (d, J=1.8Hz, 1H). FDMS (m/z) : 240 (M⁺ + 1)、211 (M⁺ + 1 - CHO).

元素分析：理論値(C₁₂H₁₁NO₂F₂として) : C: 60.25, H: 4.63, N: 5.86. 分析値: C: 60.29, H:

4.79, N: 5.59.

合成例27

塩化4-クロロベンゼンスルホニル(500mg, 2.37mmol)を塩化メチレン(5.0ml)に溶解し、L-プロリノール(239.6mg, 2.37mmol)とトリエチルアミン(0.33ml, 2.37mmol)を加え、室温で10分搅拌した後、水洗(3ml)した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し、N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-プロリノールの白色微結晶(+0.76g)を得た。これに、ジメチルスルホキシド(3.75ml)とトリエチルアミン(1.5ml)を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体(1.13g, 7.11mmol)のジメチルスルホキシド(3.75ml)溶液を加えた。室温で1時間搅拌した。希硫酸でpH 4-4.5に酸性化し、酢酸エチル(5ml×4)で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコー

ゲルC・200、20g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル(2:1)から成る混合溶媒で溶出し、さらに、酢酸エチル-ヘキサンから成る混合溶媒から再結晶化し、N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-プロリナールの白色微結晶(0.20g)を得た。m.p. 107.5-108.5℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3430, 3100, 2990, 2890, 1734, 1586, 1480, 1398, 1382, 1349, 1341, 1280, 1198, 1161, 1091. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 1.6-2.2 (m, 4H)、3.1-4.0 (m, 3H)、7.52&7.79 (each dd, J=8.5Hz&2.0Hz, 2H)、9.66 (d, J=2.3Hz, 1H). FDMS (m/z) : 244 (M⁺ - CHO).

元素分析：理論値(C₁₁H₁₂NO₃ClSとして) : C: 48.27, H: 4.42, N: 5.12. 分析値: C: 48.41, H:

4.55, N: 4.97.

合成例28

塩化2,5-ジクロロベンゼンスルホニル(2.43g, 9.89mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、L-プロリノール(1.0g, 9.89mmol)とトリエチルアミン(1.38ml, 9.89mmol)を加え、室温で5分搅拌した後、水洗(5ml)した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し、N-(2,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-プロリノールを得た。これに、ジメチルスルホキシド(1.5ml)とトリエチルアミン(6ml)を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体(4.72g, 30.0mmol)のジメチルスルホキシド(1.5ml)溶液を加えた。室温で50分搅拌した。希硫酸でpH 4-4.5に酸性化し、水(60ml)を加え、酢酸エチル(7.0ml×2)で抽出した後、炭酸ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ

ゲル(ワコーゲルC-200、50g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。ヘキサン・酢酸エチル(3:2)から成る混合溶媒で溶出し、N-(2,5-ジクロロベンゼンスルホニル)・プロリナールの白色微結晶(2.02g)を得た。mp. 108.5-109.5℃。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3430, 3100, 1738, 1621 (s h), 1606, 1458, 1383, 1378, 1340, 1320, 1158, 1140 (s h). ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 1.6-2.3 (m, 4H), 3.3-3.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 8.08 (br s, 1H), 9.63 (d, J = 1.8Hz, 1H). FDMS (m/z) : 278 (M⁺ - CHO). 元素分析: 理論値(C₁₁H₁₁NO₃Cl₂Sとして) : C: 42.87, H: 3.60, N: 4.54. 分析値C: 42.75, H: 3.62, N: 4.39.

合成例29

2, 4, 5-トリメトキシ安息香酸(3.45g, 16.3mmol)をテトラヒドロフラン(51.4ml)に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド(1.87g, 16.3mmol)とジシクロヘキシカルボジイミド(3.35g, 16.3mmol)を加え、0℃で17時間搅拌した。溶液を濾過し、減圧下、沪波から溶媒を留去した。この活性エステルをテトラヒドロフラン(80ml)に溶解し、L-プロリノール(1.62g, 16.0mmol)を加え、室温で4時間搅拌した。減圧下、沪波から溶媒を留去し、酢酸エチル15mlを加えた。3.5時間後、濾過し、減圧下、沪波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 53g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン(1:1)から成る混合溶媒で溶出し、さらに、シリカゲル(50g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン(3:1)から成る混合溶媒で溶出し、N-

(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)・プロリノールの無色透明シロップ(1.42g)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3050, 3000 (s h), 2870, 1694, 1520, 1478, 1470, 1445, 1392, 1290, 1224, 1215 (s h). ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 1.5-2.3 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.83, 3.84 & 3.90 (each s, 3H), 3.6-4.4 (m, 4H), 6.53 & 6.86 (each s, 1H). FDMS (m/z) : 295 (M⁺).

N-(2, 4, 5-トリメチルベンゾイル)・プロリノール(500mg, 1.62mmol)に、ジメチルスルホキシド(3.75ml)とトリエチルアミン(1.5ml)を加えた。さらに、三酸化錫・ビリジン錯体(0.77g, 4.86mmol)のジメチルスルホキシド(3.75ml)溶液を加えた。室温で3時間搅拌した。希硫酸でpH4-

4.5に酸性化し、酢酸エチル(15ml×6)で抽出した後、水洗(10ml)した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、沪波から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 20g)のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・アセトン(6:1)、次いで、クロロホルム・アセトン(4:1)から成る混合溶液で溶出し、N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)・プロリナールの無色透明シロップ(0.24g)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹) : 3010, 2850, 1732, 1615, 1513, 1470, 1460 (s h), 1435, 1380, 1200, 1034. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ : 1.8-2.3 (m, 4H), 3.44 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.6-4.2 (m, 3H), 4.62 (dt, 1H), 6.54 & 6.89 (each s, 1H), 9.69 (d, J = 2.2Hz, 1H). FDMS (m/z)

z : 293 (M^+)。

元素分析: 理論値: ($C_{15}H_{19}NO_5$ として): C: 61.42, H: 6.53, N: 4.78。

分析値: C: 61.29, H: 6.50, N: 4.51。

合成例 3.0

N-(4-アセチルベンゾイル)-ブロリノール (0.86 g, 3.48 mmol) に、ジメチルスルホキシド (6.45 mL) とトリエチルアミン (2.58 mL) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (1.63 g, 10.27 mmol) のジメチルスルホキシド (6.45 mL) 溶液を加えた。室温で2時間攪拌した。希硫酸でpH 4-4.5に酸性化し、酢酸エチル (10 mL × 5) で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C-200, 20 g) のカラムによるクロマトグラフィに付した。クロロホルム・ア

セトン (6:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(4-アセチルベンゾイル)-ブロリナールの無色透明シロップ (0.16 g) を得た。

$IR \nu_{max}^{CHCl_3} (\text{cm}^{-1})$: 3010, 2890, 1738, 1689, 1628, 1610, 1508, 1416, 1401, 1360, 1268. ^1H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.5-2.3 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.5-8.1 (m, 4H), 9.68 (m, 1H). FDMS (m/z) : 246 ($M^+ + 1$)。

元素分析: 理論値 ($C_{14}H_{15}NO_3$ として): C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71。

分析値: C: 68.32, H: 6.01, N: 5.62。

合成例 3.1

塩化2-ニトロベンゼンスルホニル (500 mg, 2.26 mmol) を塩化メチレン (5.0 mL) に溶解し、L-ブロリノール (228 mg, 2.26

mmol) とトリエチルアミン (0.32 mL, 2.26 mmol) を加え、室温で5分攪拌した後、水洗 (3 mL) した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去し、N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ブロリノールを得た。これに、ジメチルスルホキシド (3.75 mL) とトリエチルアミン (1.5 mL) を加えた。さらに、三酸化硫黄・ビリジン錯体 (1.08 g, 6.77 mmol) のジメチルスルホキシド (3.75 mL) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した。希硫酸でpH 4-4.5に酸性化し、酢酸エチル (5 mL × 4) で抽出した後、少量の炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝乾燥後、溶液を通過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル (ワコーゲル C-200, 20 g) のカラムによるクロマトグラフィに2回付した。ヘキサン・酢酸エチル (1:1) から成る混合溶媒で溶出し、N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ブロリナールの微黄色透明シロップ (0.19 g) を得た。

$IR \nu_{max}^{CHCl_3} (\text{cm}^{-1})$: 3030, 2890, 2820, 1738, 1550, 1440, 1374, 1198, 1168, 1130, 1086. ^1H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.5-2.3 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0-8.1 (m, 1H), 9.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H). FDMS (m/z) : 285 ($M^+ + 1$), 255 ($M^+ - CHO$)。

元素分析: 理論値 ($C_{11}H_{12}N_2O_5S$ として):

C: 46.47, H: 4.25, N: 9.85.

分析値: C: 46.68, H: 4.15, N: 9.71.

合成例 3.2

2-オキサソリジノン (0.87 g, 1.0 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.46 mL, 10.5 mmol) を加えた。0°Cで攪拌下、塩化2-ナフタレンカルボニル

(1. 91 g, 1.0 mmol) を加え、1時間室温で搅拌した後、水洗(3 ml)した。芒硝乾燥後、溶液を濾過し、減圧下、沪液から溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムより2回再結晶し、N-(2-ナフタレンカルボニル)-2-オキサゾリジンの無色針状晶(1. 63 g)を得た。

m.p. 177. 0 - 177. 5°C.

IR ν_{max} (cm⁻¹) : 3440, 3060, 2920, 1789, 1770, 1689 (s h)、1680, 1632, 1601, 1472, 1388, 1361, 1320, 1248, 1224, 1212, 1110, 1048. ¹H-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 4. 1 - 4. 7 (m, 4H), 7. 6 - 8. 3 (m, 7H). FDMS (m/z) : 241 (M⁺).

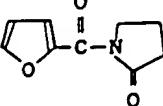
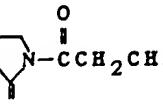
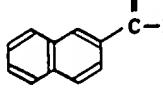
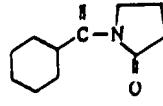
元素分析: 理論値 (C₁₄H₁₁NO₃として): C: 69. 70, H: 4. 60, N: 5. 81. 分析値 C: 69. 71, H: 4. 43, N:

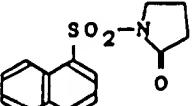
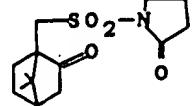
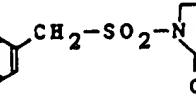
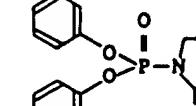
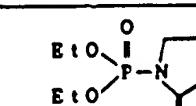
5. 76.

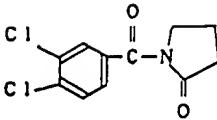
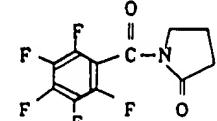
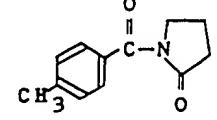
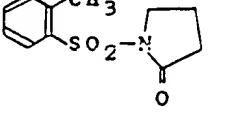
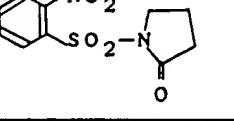
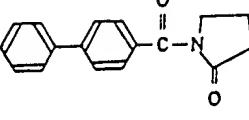
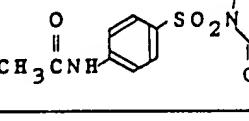
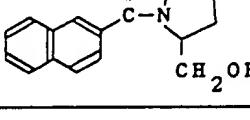
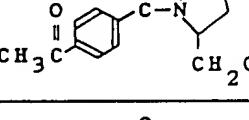
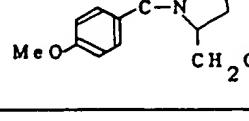
プロリン特異性エンドペプチダーゼ活性の阻害

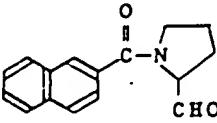
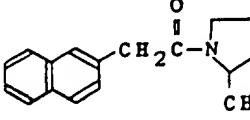
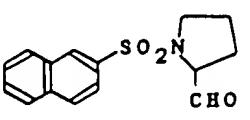
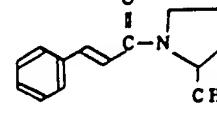
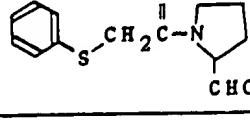
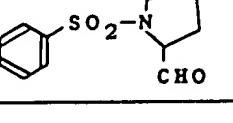
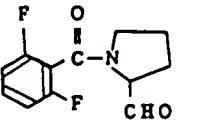
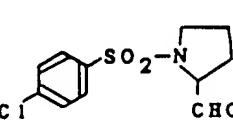
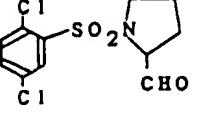
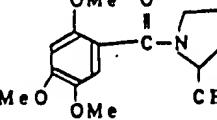
式(I) - (IV) の化合物のプロリン特異性エンドペプチダーゼ活性阻害効果を、同ペプチダーゼの残存活性によって示した。実験法は、芳本忠、鶴大典: 出白質、核酸、酵素、29 (2)、127 (1984) に準拠したものである。

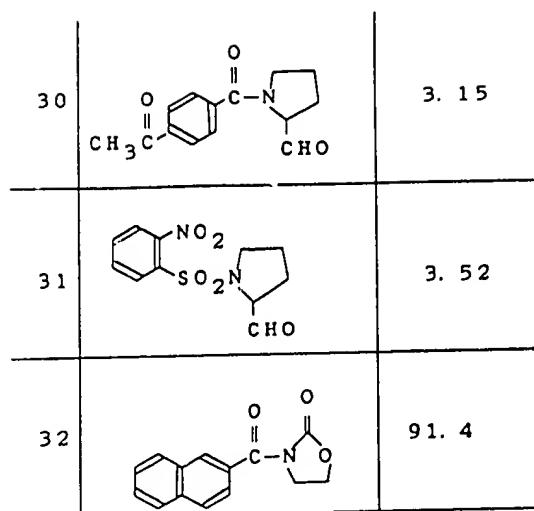
結果は、下表に示した通りである。なお、標準として公知のアニラセタムを用いて、その場合の残存活性も示してある。特に断わらない限り、終濃度は1 mMである。

合成例 番号	化 合 物	残存活性 (%)
-	アニラセタム	93. 0
1		65. 7
2		90. 4
3		80. 3
4		91. 2

5		88. 1
6		77. 3
7		69. 0
8		74. 9
9		55. 8

10		80. 2
11		35. 4
12		90. 4
13		60. 6
14		12. 9
15		90. 0 絶対濃度 (0. 33 mM)
16		83. 2 絶対濃度 (0. 25 mM)
17		72. 6
18		76. 5
19		90. 7

20		0. 19
21		0. 19
22		1. 76
23		1. 20
24		0. 93
25		5. 46
26		2. 3
27		4. 63
28		17. 2
29		4. 3



出願人代理人 佐 藤 一 城

第1頁の続き

⑤Int.Cl.*	識別記号	府内整理番号
C 07 D 207/27		7242-4C
207/48		7242-4C
263/26		7624-4C
405/06	207	6761-4C
C 07 F 9/65		B-6917-4H

1989:515025 Document No. 111:115025 Pyrrolidines and an oxazolidinone for treatment of amnesia.
Akimoto, Koji; Sakakibara, Kazumasa; Munetsuka, Yuji; Kato, Shinichiro (Kirin Brewery Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP01019063 A2 890123 Heisei, 25 pp. (Japanese). CODEN: JKXXAF. APPLICATION: 87JP-0174408 870713.

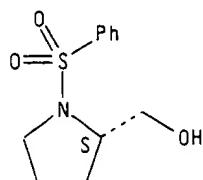
IT ***122030-80-2P*** ***122030-82-4P*** ***122030-83-5P*** ***122030-85-7
P***

(prepn. and oxidn. of)

RN 122030-80-2 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-(phenylsulfonyl)-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)

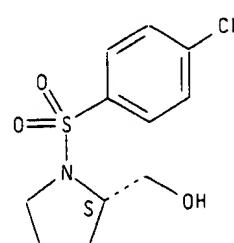
Absolute stereochemistry.



RN 122030-82-4 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

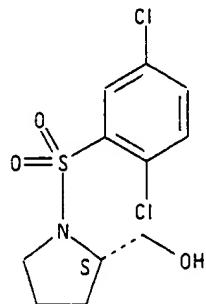


RN 122030-83-5 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[(2,5-dichlorophenyl)sulfonyl]-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)

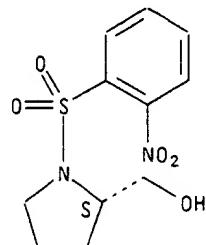
Absolute stereochemistry.

RN 122030-83-5 ZCPLUS

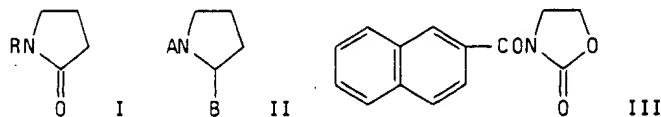


RN 122030-85-7 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[2-(2-nitrophenyl)sulfonyl]-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)
Absolute stereochemistry.



GI



AB Title compds. I [R = 2-furoyl, 2-oxopyrrolidinocarbonylethylcarbonyl, 2-naphthoyl, cyclohexylcarbonyl, naphthalene-1-sulfonyl, 10-camphorsulfonyl, PhCH₂SO₂, R₁nC₆H_{5-n}X; R₁ = halo, alkyl, NO₂, Ph, amido; n = 1,2,5; X = SO₂, CO; when n = 1, 5, R₁ are same; when R₁ = halo, n ≠ 1; when X = CO, R₁ ≠ 4-NO₂; when X = SO₂, R₁n ≠ 2,5-Cl₂, 4-Me, 3-NO₂], II (A = 2-naphthoyl, R²C₆H₄; R² = acyl, alkoxy, except R² ≠ 2-MeO; B = CH₂OH), II [A = 2-naphthyl(methyl or ethyl)carbonyl, naphthalene-2-sulfonyl, trans-PhCH:CHCO, PhSCH₂CO, PhSO₂, R³_mC₆H_{5-n}X; R³ = halo, NO₂, alkoxy, acyl; m = 1-3; X = CO, SO₂; when X = CO, R³ ≠ NO₂], and III are prep'd. as proline endopeptidase antagonists. Treatment of I (R = Me₃Si) with 2-furoyl chloride in the presence of Et₃N at 58° gave I (R = 2-furoyl), which at 1 mM reduced activity of proline peptidase to 65.5% (remaining), vs. 93.0% for aniracetam.
